

ANNEE 1970

THESE

N^o

12

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacqueline LEFEVRE née LEMPEREUR de GUERNY

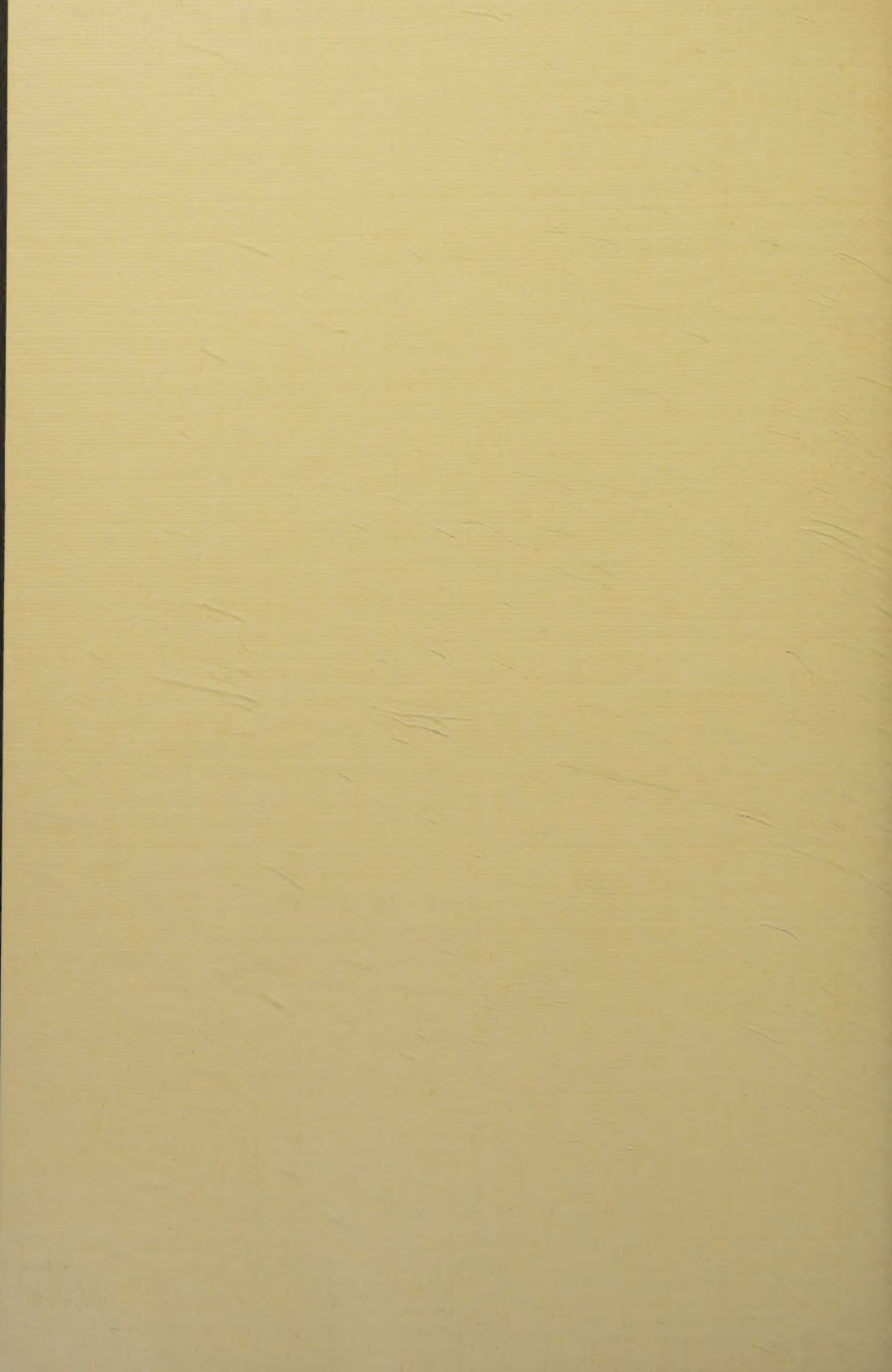
le 24 mai 1943 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**L'UTILISATION DU PROPRANOLOL
DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE
DE POITRINE CHEZ LES MYXOEDEMAUX**

Président : Mr. Claude LAROCHE, Professeur



ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacqueline LEFEVRE née LEMPEREUR de GUERNY

le 24 mai 1943 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**L'UTILISATION DU PROPRANOLOL
DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE
DE POITRINE CHEZ LES MYXOEDEMA TEUX**

Président : Mr. Claude LAROCHE, Professeur



Je dédie cette thèse

A mes chers parents

En remerciement pour tout ce qu'ils
m'ont donné

A mon mari

A mon fils

A mon frère et à ma soeur

A mes beaux-parents

A tous les miens.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Claude LAROCHE

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des hôpitaux de Paris

qui m'a fait le grand honneur de me recevoir
dans son service et d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur René CAQUET

Assistant des hôpitaux de Paris

qui m'a proposé le sujet de cette thèse, en
témoignage de ma reconnaissance pour ses
encouragements, ses conseils et ses ensei-
gnements de chaque jour.

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des hôpitaux

A Monsieur le Docteur JOLY

Assistant des hôpitaux

qui m'ont procuré certaines de leurs
observations.

A Monsieur le Docteur Joël NATAF

A Monsieur le Docteur Jacques VAN DER STEGEN

qui ont eu l'extrême amabilité de me
fournir deux observations personnelles.

A mes Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur BOUVRAIN

Monsieur le Professeur PATEL

Externe des hôpitaux de Paris (de 1965 à 1969)

A Monsieur le Professeur MICHON

A Monsieur le Professeur Agrégé CALVET

A Monsieur le Professeur LOEPER

A Monsieur le Professeur LAFITTE

A Monsieur le Professeur MINKOWSKI

A Monsieur le Professeur LAROCHE

A Monsieur le Professeur VARENGOT

Interne à l'hôpital du Havre

A Monsieur le Docteur DUWOOS

A Monsieur le Docteur SIMON

A Monsieur le Docteur BAUBION

A Monsieur le Docteur HUSSON

qu'ils soient assurés de ma très vive
reconnaissance.

De nombreux travaux ont été consacrés depuis 1962 à l'étude des agents inhibiteurs des bêta récepteurs adrénergiques et la mise au point en 1964 du Propranolol a ouvert une voie nouvelle dans le traitement de l'angor coronarien.

Désormais, les cliniciens disposaient d'un médicament ayant non seulement une action coronarodilatatrice mais, également, capable de réduire les besoins du myocarde en oxygène.

D'abord largement utilisé dans les troubles du rythme cardiaque, il est devenu rapidement l'un des médicaments de l'angine de poitrine. Mais les inter-actions maintenant bien connues entre catécholamines et hormones thyroïdiennes suggéraient également d'en faire un médicament du cœur thyroïdien.

De fait, le Propranolol a élargi les possibilités thérapeutiques du myxoedème, si souvent compliqué de coronarite. Les tentatives d'équilibrer des sujets atteints à la fois d'insuffisance thyroïdienne et d'insuffisance coronaire ne sont plus illusoires.

C'est cette dernière éventualité qui fera l'objet de notre travail.

Après un bref rappel historique et pharmacologique, nous envisageons successivement :

- le résultat de Propranolol chez des myxoedémateux ayant une angine de poitrine d'après nos observations personnelles.

- l'intérêt des bêta bloquants dans leur traitement.

oOo

I

LES BETA-BLOQUANTS ET LE PROPRANOLOL

- Rappel historique
- Principales propriétés

HISTORIQUE

La notion de récepteurs cellulaires a été évoquée dès 1905 par LANGLEY, qui le premier a suggéré que la réponse des divers organes à l'action de l'adrénaline pouvait être conditionnée par la nature de "récepteurs" prédominant dans ces organes. L'année suivante, DALE établissait les premiers éléments d'identification des récepteurs adrénérgiques à partir d'observations expérimentales concernant en particulier l'ergot de seigle. Celui-ci ou plutôt ses extraits, inversent l'effet de l'adrénaline sur la tension artérielle et suppriment son action

En 1921, LOEWI par ses expériences de circulations croisées met en évidence la transmission humorale de l'influx végétatif. La nature des substances chimiques transmettrices est déterminée quelques années plus tard par PEART et VON EULER : acétylcholine d'une part ; nor-adrénaline d'autre part.

La première hypothèse, cherchant à expliquer certains des effets complexes du sympathique, fut celle de CANNON et ROSENBLUET qui publient leurs résultats entre 1931 et 1937. Ils évoquent l'existence de deux substances :

- une sympathine E (excitatrice)
- une sympathine I (inhibitrice)

Cette hypothèse était à l'évidence fausse puisque la seule Adrénaline pouvait avoir ici des effets d'inhibition, là des effets d'excitation.

Enfin en 1948, AHLQUIST rejette l'idée de sympathine E et I et propose deux types de récepteurs qu'il appelle α et β (1). Les récepteurs α sont en règle générale liés aux réponses excitatrices, les récepteurs β correspondant aux inhibitrices.

Ce schéma comporte deux exceptions :

. Au niveau du myocarde, les bêta récepteurs ont essentiellement un effet excitant sur le muscle cardiaque (24).

- accélération du rythme
- facilitation de la conduction auriculo-ventriculaire
- augmentation de l'excitabilité
- accroissement de la force de contraction.

Le résultat globale de ces différentes actions étant

- une augmentation du débit cardiaque
- avec pour corollaire un accroissement de la consommation d'oxygène.

. Au niveau du tractus intestinal, les réponses inhibitrices sont liées aux récepteurs alpha.

Il n'est pas certain que la classification d'ÅHLQUIST ait une réalité sur le plan de la physiologie cellulaire ; elle correspond avant tout à une hypothèse de travail, susceptible d'être retouchée ou complétée dans les années à venir. Néanmoins, cette théorie a été étayée par de nombreux arguments expérimentaux et par l'étude de nouveaux agents chimiques stimulant électivement les récepteurs alpha ou bêta - adrénergiques, ou bloquant électivement leur action.

- Parmi les alpha-stimulants, on peut citer :

- . La méthoxamine
- . La phényléphrine (Néosynéphrine) qui entraînent une vaso-constriction, mais sont sans effet direct sur le myocarde.
- . La nor-adrénaline
- . Le métaraminol
- . L'éphédrine, qui sont à la fois alpha et bêta récepteurs et possèdent une action inotrope positive et un effet tachycardisant.

- Parmi les alpha-bloquants, on trouve :

- . La dibenamide
- . La benzodroxane
- . La phentolamine (Régistine).

- Le groupe des bêta stimulants est représenté par l'isoprotérenol (Isuprel, Aleudrine).

- Le groupe des bêta inhibiteurs est celui qui a connu les développements les plus importants. Le chef de file en est le di-isochloroproterenol. Par la suite, a été mis au point en 1961, le Pronethalol (Alderlin) dont l'évaluation clinique a été entreprise dès 1962 mais qui a été rapidement abandonné en raison de son action carcinogène chez l'animal.

Le dernier produit inhibiteur-bêta est le Propranolol (inaleral en Grande-Bretagne, Avlovardyl en France) par BLACK et coll. en 1964, dont l'action pharmacologique s'est avérée particulièrement intéressante et dont les applications sont multiples.

oOo

PRINCIPALES PROPRIETES

. PROPRIETES GENERALES

Le Propranolol bloque les effets inotropes et chronotropes de l'adrénaline, de l'isopropylnoradrénaline, ou de la stimulation sympathique. Il entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution de la force contractile du myocarde et un abaissement de la tension artérielle.

Ces modalités d'action ont conditionné les deux grandes indications du Propranolol en pathologie cardiovasculaire :

- Les troubles du rythme et de l'excitabilité myocardique
- L'angor coronarien.

. ACTION DU PROPRANOLOL DANS L'ANGOR CORONARIEN

On considère que la stimulation adrénergique outre son action sur la fréquence et la puissance (donc sur le travail et les besoins oxygénés myocardiques), augmente directement la consommation oxygénée du myocarde. Elle est un des éléments déclenchants de l'angor. On a pu parler à cet égard de "gaspillage" de l'oxygène par le myocarde sous l'influence des catécholamines (21). De telles stimulations sont habituelles au cours de l'effort, du stress. Le blocage des récepteurs bêta serait donc susceptible de minimiser les conséquences de l'obstruction coronarienne en réduisant la consommation d'oxygène du myocarde.

Le mécanisme d'action du Propranolol sur la douleur angineuse a été très étudié par GORLIN (26) et par SOWTON. Chez l'homme, une injection intraveineuse de 5 mg de propranolol suffit en général à bloquer les récepteurs bêta. Dans ces conditions, GORLIN a pu constater, chez 13 patients soumis à une exploration hémodynamique complète :

- une diminution nette de la fréquence cardiaque

- une diminution du débit coronaire traduisant un certain degré de vaso-constriction coronaire (Phénomène négligeable car il est aussi difficile de faire une vasoconstriction qu'une vasodilatation sur un réseau coronaire sclérosé et calcifié (2).

- une réduction de 25 % de la consommation d'oxygène du myocarde.

Le Propranolol agirait donc en réduisant les besoins métaboliques.

HAMER et SOWTON (11) donnent une interprétation quelque peu différente de la réduction du débit cardiaque obtenue par le Propranolol (de l'ordre de 22 %). Pour eux, la diminution de la fréquence cardiaque n'est pas la seule explication ; il faut également tenir compte d'une nette diminution de la contractilité myocardique, que traduit une réduction de l'éjection ventriculaire.

De toute façon, l'action du Propranolol dans l'angor n'est probablement pas univoque. Deux mécanismes au moins méritent d'être retenus :

- vasodilatation coronaire ou du moins disparition des spasmes
- surtout, réduction des besoins métaboliques du myocarde.

TOLERANCE ET PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS

De la connaissance des propriétés pharmacologiques découlent les principaux effets secondaires et contre-indications du Propranolol.

Le Propranolol est en général très bien toléré. Une posologie correcte et une connaissance des principales contre-indications doivent éviter les incidents.

- . Les manifestations d'intolérances sont rares : nausées, vomissements, diarrhée, asthénie, faux vertiges, hallucinations visuelles, rash érythémateux.

- . Nous rappellerons les contre-indications classiques et formelles des bêta-inhibiteurs :

- L'asthme bronchique : les bêta-récepteurs sympathiques assurant une bronchodilatation, leur blocage est susceptible de déclencher une crise chez un sujet asthmatique,

- L'ulcus gastrique

- L'association aux IMAO

. Les autres contre-indications résultent des effets spécifiques du Propranolol.

- L'hypotension artérielle
- La grande bradycardie sinusale
- Le bloc auriculo-ventriculaire est une contre-indication formelle, et celle du bloc de branche implique une surveillance attentive.
- Enfin, l'insuffisance cardiaque peut être déclenchée ou précipitée par le Propranolol. Celui-ci ne sera administré qu'après avoir éclusé l'insuffisance cardiaque.

Dans nos observations, les posologies ont toujours été modérées. Nous n'avons observé qu'une bradycardie qui nécessita la réduction de la posologie.

oOo

II

OBSERVATIONS PERSONNELLES

- . Observations
- . Commentaires

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame JUI... 74 ans, retraitée, sans antécédents particuliers.

En 1958, apparition d'un goitre à l'occasion d'une émotion. Est traitée en ville pendant trois ans par un produit qui contient un antithyroïdien de synthèse (Frénantol composé) à la dose de 1 comprimé par jour.

En 1965, apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie : perte de mémoire, asthénie physique et psychique, frilosité, somnolence diurne, voix un peu rauque et parole lente. La cholestérolémie est à 3 g %. En même temps survient une angine de poitrine : douleurs rétrosternales constrictives survenant à l'effort et irradiant le long du membre supérieur gauche jusqu'au poignet. Ces douleurs sont soulagées instantanément par un comprimé de Trinitrine. Un électrocardiogramme que nous ne possédons pas aurait montré une ischémie lésion sous épicaudique antérieure.

En Mars 1967 : le goitre subit une nouvelle poussée et entraîne un nouveau traitement par le Frénantol composé à la dose de 1 comprimé par jour pendant le traitement. Devant l'insuccès du traitement :

En Juin 1967, la malade est hospitalisée à l'hôpital Cochin :

- Le corps thyroïde est augmenté de volume dans son ensemble, mais surtout aux dépens du lobe droit, déformant le cou. Il est régulier à la palpation et non vasculaire.

Les signes cliniques d'hypothyroïdie sont modérés : légères infiltrations des téguments, peau sèche, cheveux fins et cassants, dépilation pubienne, voie rauque, frilosité, constipation, asthénie intense.

Les examens biologiques permettent d'affirmer l'hypothyroïdie :

le cholestérol est à 4,80 g %

le réflexe achilléen = 440 m/sec.

l'iode totale plasmatique est inférieure à 1 µg %

PBI à 0,7

La fixation de l'iode n'a pas été possible, en raison de la prise récente d'un antithyroïdien de synthèse.

A l'examen cardiovasculaire, les bruits du coeur sont sourds, le pouls est à 80 par minute, la tension artérielle à 160-100. Le coeur est de volume normal à la radiographie.

L'ECG montre un bas voltage dans les dérivations standards, l'onde T est négative en VI V2 V3 et plate en V4 D1 AVL.

L'insuffisance thyroïdienne est donc certaine, peut-être d'origine centrale en raison de son apparition brutale, mais aggravée par la prise de Frénantol composé.

On met en route le traitement suivant :

- 0,05 g/jour d'extrait thyroïdien en augmentant progressivement les doses jusqu'à 0,15 g/jour

- 1 comprimé par jour de Propranolol soit 40 mg en 4 prises

- Trinitrine en cas de douleurs

La malade supporte bien son traitement ; l'état général s'améliore, les signes d'hypothyroïdie diminuent ; la patiente ne croque aucun comprimé de Trinitrine pendant son traitement.

En Août 1967, Madame JU.... va bien, elle a maigri de 3,5 kg, ne se plaint pas de douleurs coronariennes.

L'ECG s'est un peu modifié. T négatif en V3 (non significatif).

EN RESUME

Patiente de 74 ans, souffrant depuis 8 ans d'un goitre mou et homogène, non vasculaire et traitée à deux reprises par des anti-thyroïdiens de synthèse.

Depuis 2 ans, apparition de signes d'hypothyroïdie associés à une insuffisance coronaire.

L'association du Propranolol au traitement hormonal substitutif a permis de faire tolérer une dose de 0,15 g d'extrait thyroïdien.

OBSERVATION N° 2

Madame CHAL... Juliette, 59 ans, secrétaire.

En 1965-1966

Au décours d'interventions chirurgicales itératives et de séances de curiethérapie et cobaltothérapie pour épithélioma du sein droit et épithélioma cervico utérin, apparaissent progressivement des signes d'hypothyroïdie : asthénie, modifications de la voix qui devient plus grave, difficultés à dactylographier. Bientôt on note une sécheresse particulière de la peau, un oedème sous orbitaire, une prise de poids et une frilosité.

D'autre part, au cours des suites opératoires immédiates, la malade avait eu des douleurs thoraciques qui avaient fait faire un électrocardiogramme. Celui-ci montrait une ischémie sous épicaudique antéro-latérale. Aucun traitement n'avait alors été institué.

En Avril 1968, le diagnostic de myxoedème est porté et la malade est hospitalisée à l'hôpital Cochin pour tenter un traitement substitutif.

- Le réflexogramme achilléen est impossible à enregistrer en raison d'une abolition bilatérale des réflexes.

- La fixation thyroïdienne à l'iode radio-actif est effondrée.

- 8 % à la 2ème heure

- 7 % à la 6ème heure

- 6 % à la 24ème heure

- 4 % à la 48ème heure

L'injection de TSH ne relève guère les chiffres :

- 8 % à la 6ème heure

- 4 % à la 24ème heure.

- Le cholestérol est à 3,50 g/l

- A l'examen cardiaque, les bruits du coeur sont sourds, réguliers à 64/minute.

La TA = 120-80

Les pouls fémoraux sont bien perçus mais les pouls tibiaux et pédiéux sont nettement diminués. La malade se plaint de vagues douleurs thoraciques d'effort mais surtout de douleurs dans les mollets droit et gauche survenant à l'effort, à type de crampes, l'obligeant à s'arrêter après 300 mètres de marche.

Le traitement suivant est prescrit : dose progressive de thyrobo line (2 cg jusqu'à 10 cg/jour) et 40 mg/24 heures de Propranolol en 4 prises.

Le traitement entraîne une amélioration considérable du comportement et la frilosité disparaît. La malade perd du poids sans aucune douleur thoracique. A l'ECG, on note un bas voltage, une diminution de l'ischémie sous épocardique antéro-latérale, la persistance des troubles diffus de la repolarisation (onde T (+ -) en V2 - V3 - V4, plate en V5 - V6 - DI - AVL.

La patiente est revue régulièrement et en décembre 1968 soit 9 mois après le début du traitement, les signes cliniques d'hypothyroïdie ont disparu, il n'y a aucun signe d'insuffisance coronarienne.

RESUME :

Survenue d'une insuffisance thyroïdienne au décours de nombreuses séances de curiethérapie et cobaltothérapie chez une femme de 58 ans ayant une ischémie étendue du ventricule gauche et des signes d'artériopathie des membres inférieurs depuis deux ans.

Cette malade, au système artériel pourtant défectueux a supporté l'équilibration de son insuffisance thyroïdienne par les protéines iodées sans ennus coronariens.

OBSERVATION N° 3

Madame DEL.... Christine, retraitée, âgée de 82 ans.

Apparition des signes cliniques de myxoedème en 1949 : altération de l'état général avec asthénie intense, infiltration oedémateuse typique, importante, diminution de la pilosité, constipation. Mais la malade n'est pas traitée avant sa première consultation dans le service du Professeur LAROCHE à Cochin en 1955. Un traitement hormonal par les extraits thyroïdiens (0,10 g/j) est alors institué qui entraîne une amélioration spectaculaire de l'état général et une disparition de l'infiltration.

Deux mois plus tard, les examens biologiques étaient redevenus satisfaisants : cholestérolémie à 1,90 g/l.

Cependant de nombreuses crises d'angor d'effort apparurent au début du traitement. L'ECG montra des signes d'ischémie lésion sous endocardique latérale ainsi que les stigmates d'un infarctus postero-inférieur ancien probable.

TA = 170 - 90

En 1965, la malade est mise à l'Halothyronne à cause de l'angor. (2 comprimés par jour jusqu'en 1967).

Mais comme le traitement est insuffisant, nouvelle aggravation qui se produit avec asthénie psychique et physique, infiltration des téguments, frilosité, constipation.

En mai 1967 : Les douleurs coronariennes s'aggravent. Elles surviennent spontanément en dehors de tout effort et l'on constate à l'ECG une arythmie complète par fibrillation auriculaire qui nécessite une hospitalisation.

Traitée par l'extrait thyroïdien Choay (5 cg/j) et 4/4 de comprimé de Propranolol, la malade repasse en rythme sinusal.

Elle est revue en Août, Octobre et Novembre 1967 avec le même traitement.

Les douleurs coronariennes n'ont pas reparu, le rythme cardiaque est régulier sinusal à 72 par minute.

Depuis presque 2 ans, Madame DEL.... va bien, tant au point de vue thyroïdien que cardiaque.

RESUME :

Hypothyroïdie connue depuis 1949 chez une femme âgée alors de 61 ans. Traitement par l'extrait thyroïdien, 5 ans après les premiers signes cliniques. Amélioration considérable de l'hypothyroïdie. Cependant , chez cette malade qui avait de nombreuses crises d'angor d'effort, l'ECG fait suspecter un infarctus postero inférieur ancien et l'on arrête l'extrait thyroïdien. Il en résulte une réapparition des signes d'hypothyroïdie. Bientôt après, survient une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Un traitement comprenant 40 mg de Propranol permet non seulement la reprise de l'extrait thyroïdien à la dose de 5 cg/24 h. , mais encore entraîne le retour a un rythme sinusal.

OBSERVATION N° 4

Madame MAS..., 62 ans, secrétaire.

. En 1967 : découverte d'une insuffisance thyroïdienne : asthénie confinante à la chambre, frilosité, faciès de myxoedémateux, constipation.

Le cholestérol était à 5 g/l.

Madame MAS... souffre depuis la même époque de douleurs angineuses. Son médecin l'envoie en consultation dans un service de cardiologie parisien. Le traitement suivant est décidé :

- Extrait thyroïdien : 0,02 g/24 heures avec augmentation progressive des doses jusqu'à 0,06 g.

- Propranolol : 80 mg/j en 4 prises.

Les douleurs thoraciques disparaissent presque entièrement. Cependant une bradycardie, inférieure à 45 par minute, oblige à réduire la dose (3/4 c. /J. d'avlocardyl).

Pendant 1 an, la malade n'a plus de douleurs, la cholestérolémie passe de 5 g/l à 3,20 g/l, la lipidémie de 14 g à 9 g/l.

. En Mai 1968, on ajoute du clofibrate au traitement (2 capsules/jour). Mais à ce moment, réapparaissent les douleurs (2 à 3 crises par jour).

. En Juillet 1968, la malade fait un infarctus du myocarde qui nécessite son hospitalisation à l'hôpital Bichat. Elle sort du service avec de l'Halothyron (4 c/j) qu'elle supporte mal. Après une convalescence de 1 mois, son médecin la remet aux extraits thyroïdiens 0,06 g/j et 30 mg de Propranolol.

. En Décembre 1968, la malade allait bien. Les douleurs thoraciques sont beaucoup plus espacées (à peine une douleur par jour), les signes cliniques d'hypothyroïdie sont frustes.

Le dosage du cholestérol est à 2,95 g/l.

Les lipides sont à 9 g/l.

Mais la malade refuse toujours des investigations endocrinologiques plus approfondies.

RESUME :

Survenue, à l'âge de 60 ans, de signes d'hypothyroïdie et d'insuffisance coronarienne chez une femme ménopausée depuis 10 ans.

Le traitement, extrait thyroïdien à dose croissante et 2 comprimés d'Avlocardyl par jour, diminue sensiblement le nombre de crise d'angine de poitrine et améliore le myxoedème. Mais une bradycardie oblige à diminuer les doses à 3/4 de comprimé. Un infarctus du myocarde fait cesser le traitement. Il est repris deux mois après aux mêmes doses qu'antérieurement.

La malade va bien (à peine 1 crise par jour). L'équilibre endocrinien est satisfaisant.

OBSERVATION N° 5

Madame LEP... Marguerite, 64 ans, est vue pour la première fois en octobre 1967. Elle était traitée depuis 8 ans pour insuffisance thyroïdienne et douleurs angineuses par :

0,07 g par jour d'extrait thyroïdien Choay et anticoagulants.

Elle a alors 30 à 90 crises douloureuses par mois, essentiellement un angor d'effort, une hypertension artérielle à 21/10.

Mise en route du traitement suivant :

- Périrate 2 c/j
- Iproclozide 30 mg/24 heures
- Phenindione 50 mg/24 heures.

Malgré ce traitement, elle doit encore croquer 30 à 60 dragées de Trinitrine par mois.

En janvier 1969, on lui donne du Propanolol (3/4 comprimé) en conservant le traitement antérieur par périrate, pindione, extrait thyroïdien.

Les douleurs disparaissent totalement. Depuis cette date, et jusqu'à sa dernière visite du 30 mai 1969, elle ne croque plus qu'une dragée par quinzaine environ de Trinitrine.

RESUME :

Amélioration spectaculaire du nombre de crises angineuses chez une malade ayant une insuffisance thyroïdienne et une insuffisance coronaire depuis 8 ans rebelles au traitement classique.

Le Propanolol fait diminuer les crises de 30 à 60 par mois à 1 par quinzaine environ.

COMMENTAIRES

MATERIEL

Toutes nos observations concernent des femmes présentant à la fois une insuffisance thyroïdienne et des troubles coronariens. Leur âge varie entre 58 ans et 82 ans.

Le diagnostic d'insuffisance coronarienne est étayé dans tous les cas par la clinique. Il est confirmé dans 4 cas par des critères électriques.

Nous avons exigé, avant de porter le diagnostic que soient réunis les critères cliniques suivants :

- . La douleur : à condition qu'elle soit de durée limitée (3 à 5 minute en moyenne,
 - . liée à la marche
 - . de siège rétrosternal
 - . calmée par des dérivés nitrés : dans toutes nos observations, la prise de Trinitrine calme la crise douloureuse.
- . Un infarctus myocardique dans les antécédents de la malade (observations N° 2 et 3).

Parmi les signes électriques, nous avons retenu :

- La lésion sous-endocardique caractérisée par un décalage inférieur discret, à concavité supérieure du segment RS-T avec onde T englobée dans le segment RS-T où s'en dégageant, diphasique (+-) avec un segment terminal positif et pointu.
- L'ischémie sous épocardique caractérisée par une inversion pointue et symétrique de l'onde T dans un territoire variable (observation N° 2).

- Plus rarement des images suggèrent la présence d'altérations définies : infarctus du myocarde (onde Q $> 0,04$).

Mais les signes électriques sont souvent d'interprétation difficile car on sait que, d'une part l'insuffisance coronarienne peut ne pas donner de signes électrocardiographiques anormaux et, d'autre part, il est toujours difficile de faire la part de ce qui revient au simple myxoedème non compliqué et à l'insuffisance coronarienne.

L'insuffisance coronarienne de tous nos malades était connue avant toute tentative de traitement hormonal substitutif.

La date d'apparition des premiers signes cliniques d'insuffisance coronarienne est :

- dans 3 observations, contemporaine des signes d'insuffisance thyroïdienne (observations N° 1, N° 4, N° 5).

- dans 2 observations, a précédé la survenue du myxoedème (observations N° 2 et N° 3).

Dans l'observation N° 5, il existait des crises d'angor d'effort rebelles, déjà traitées depuis de nombreuses années par les coronarodilatateurs, les inhibiteurs de la monoamino oxydase et soumis à la médication anticoagulante

Dans nos 5 cas, l'insuffisance thyroïdienne est certaine. Le diagnostic s'appuie sur un certain nombre de signes cliniques dont l'association est hautement évocatrice d'hyposécrétion thyroïdienne.

- infiltration des téguments et des muqueuses
- troubles des phanères
- frilosité
- constipation
- prise de poids
- asthénie physique et psychique
- toutes nos patientes sont des femmes ménopausées.

Cependant, un tel diagnostic ne peut être affirmé sans l'aide de la biologie. Nous avons exigé trois au moins des 4 critères suivants :

- une élévation du cholestérol au-dessus de 3,50 g/l
- un réflexe achilléen toujours augmenté et supérieur à 400 m/sec.

- une fixation d'iode ^{131}I effondrée
 - moins de 8 % à la 6e heure
 - 6 % à la 24e heure
- un taux d'iode total inférieur à 2 $\mu\text{g \%}$
- un taux d'iode hormonal (PBI) inférieur à 1 $\mu\text{g \%}$.

METHODES

Chez nos 5 patientes, nous avons prescrit le Propranolol en association avec l'hormonothérapie substitutive.

Dans les observations N° 1, N° 2, N° 4, le Propranolol et l'hormonothérapie ont été prescrits d'emblée.

A l'inverse, dans les observations N° 3 et N° 5, le Propranolol a été associé respectivement 12 et 8 ans après le début du traitement hormonal.

Le médicament a été donné par voie orale et à doses progressives : d'abord 3/4 de comprimé puis 1 comprimé (soit 40 mg) en 4 prises réparties dans la journée, afin de tâter la sensibilité du sujet.

Cette dose a souvent suffi. Une fois, nous avons été obligés de baisser la posologie de 80 mg à 40 mg par jour chez une de nos malades, en raison de l'effet bradycardisant du médicament qui se surajoute à la bradycardie souvent présente au cours du myxoedème (observation N° 4).

RESULTATS

Toutes nos patientes ont vu leurs douleurs angineuses

- soit diminuer (observations N° 4 et N° 5)
- soit disparaître après quelques mois de traitement (observations N° 1, N° 2, N° 3)

Pour juger de l'efficacité du Propranolol, nous avons, dans 2 observations (N° 1 et N° 5) compté le nombre de prise de dérivés nitrés avant et pendant le traitement :

Dans un cas, les douleurs ont complètement disparu.

Dans l'autre cas, le nombre de prises de Trinitrine a très sensiblement diminué. Il est passé de 30 à 60 dragées de Natirose par mois à une dragée tous les quinze jours après 5 mois de traitement.

Nous avons également comparé les tracés électrocardiographiques successifs : Dans deux cas, les résultats ont été très significatifs.

. Dans l'observation N° 1, l'ischémie sous épicaordique antéro-latérale a regressée.

. Dans l'observation N° 2, l'ECG avant traitement montrait une ischémie sous épicaordique antérolatérale. (L'onde T d'ischémie atteint 8 mm de profondeur). Après traitement, très nette diminution de l'ischémie. Les ondes T sont discrètement négatives ou simplement plates.

. La survenue d'un infarctus du myocarde en cours de traitement chez une de nos malades a nécessité un arrêt momentané du traitement hormonal et du Propranolol pendant 2 mois. Cet accident aurait suffi à lui seul à faire diminuer les doses d'extraits thyroïdiens. Mais sur le désir ardent de la malade, très gênée par son

hypothyroïdie, le traitement substitutif a été repris. Après un recul de un an, la patiente va bien. Elle a repris son travail de secrétaire et n'a qu'une douleur angineuse par jour.

Dans tous les cas, l'euthyroïdie ou une légère hypothyroïdie de sécurité ont pu être obtenu, permettant aux patientes de mener une vie, sinon normale, du moins socialement et intellectuellement possible.

Il semble donc qu'en matière d'hypothyroïdie l'emploi du Propranolol permette d'équilibrer des malades qui présentaient une insuffisance coronarienne. Or jusqu'ici ces malades étaient considérés comme des "intouchables", en raison du risque coronarien.

oOo

III

L'INTERET DES BETA BLOQUANTS

données anatomiques qui étayent cette opinion si répandue paraît assez faible et FRIEDBERG remarque que le rapport entre le myxoédème et l'athérosclérose coronarienne s'appuie sur l'induction expérimentale de l'athérosclérose chez les coronariens thyroïdectomisés, mais que l'on doit émettre les plus grandes réserves devant l'application de ces données expérimentales au myxoédème et à l'athérosclérose coronarienne de la pathologie humaine (12).

La physiopathologie du coeur myxoédémateux peut être résumée en quelques données hémodynamiques :

Réduction du débit sanguin périphérique, chute du débit cardiaque, augmentation de la différence artérioveineuse.

Quant à la bradycardie, sa pathogénie reste obscure. Enfin la vitesse circulatoire est ralentie et la masse sanguine est diminuée.

Nous avons déjà signalé la fréquence chez le myxoédémateux des complications d'origine coronarienne - angine de poitrine, infarctus du myocarde (3) (17) (23).

Certains malades souffrent de douleurs angineuses dont la cause est diversement interprétée. Le plus souvent, ce n'est pas une coronarite liée à l'hypothyroïdie. On invoque le rôle d'une athérosclérose coronarienne concomitante ou préexistante et celui favorisant d'une anémie, d'une insuffisance respiratoire, de la diminution du débit cardiaque et du débit coronarien (16).

Mais bien souvent, l'angine de poitrine, jusque là latente (ou reconnue cliniquement et électriquement mais bien tolérée), ne se manifeste qu'après l'institution de l'opothérapie thyroïdienne et de l'élévation du métabolisme cellulaire qui en résulte.

Ainsi se trouve-t-on entre deux dangers : laisser évoluer la maladie thyroïdienne qui risque, théoriquement, de favoriser l'athérosclérose coronarienne ou de précipiter celle-ci dans les complications à cause du traitement qui augmente le travail du coeur.

Autrefois tout angor coronaire, survenant au cours du traitement hormonal, faisait immédiatement cesser toute tentative d'équilibration. Quant aux malades ayant eu dans leur passé des douleurs coronariennes ou un infarctus du myocarde, leur rééquilibration hormonale était jugée impossible.

FROMENT résumait cela il y a une vingtaine d'années par le célèbre axiome "être myxoédémateux ou ne pas être" (10). FROMENT, JEUNE et GONIN (9) faisaient en effet état de 8 morts subites sur 19 tentatives de traitement chez des myxoédémateux avec angor. Cette attitude amplement fondée sur les statistiques se justifiait également par un certain nombre de considérations théoriques.

Certes l'hypothyroïdie modérée améliore nettement l'insuffisance coronaire. Ce freinage du corps thyroïde a souvent été recherché pour certaines insuffisances coronariennes rebelles aux traitements classiques, en pratiquant jadis les thyroïdectomies et, depuis BLUMGART et Coll. (4), des hypothyroïdies par l'iode radioactif. En effet, le travail du cœur décroît en raison de la diminution de la fréquence et du débit cardiaque avec diminution parallèle de la consommation d'oxygène par le myocarde.

Enfin et surtout, on observe une réduction de l'activité des catécholamines au niveau du myocarde (13).

Cependant, nombre de ces malades aux activités physiques, intellectuelles, émotives, diminuées, demandent à sortir de cet état d'indifférence.

De son côté, le médecin est en droit de craindre d'aggraver ainsi des lésions athéromateuses déjà existantes, ne serait ce qu'en raison des troubles lipidiques qu'entraîne une insuffisance thyroïdienne même modérée.

Le traitement de tels malades est donc indispensable. L'emploi des bêta bloquants associés à l'opothérapie substitutive permet d'obtenir les effets généraux et métaboliques de l'hormone thyroïdienne tout en protégeant le myocarde des catécholamines si nocives chez un coronarien.

Les bases physiologiques de ce traitement ne sont pas encore complètement élucidées : L'hormone thyroïdienne est l'un des facteurs de stimulation des catécholamines. Or la stimulation adrénergique en augmentant la consommation d'oxygène du myocarde constitue des éléments déclenchants de l'angor.

L'Adrénaline comme l'hormone thyroïdienne ont en commun un certain nombre d'actions. Elles sont inotrope positif et chronotrope positif. L'une et l'autre accroissent donc le débit cardiaque et accélèrent la vitesse circulatoire. Elles augmentent la consommation d'oxygène et le métabolisme basal. Elles favorisent la glycogénolyse et la lipolyse avec élévation de la glycémie par hydrolyse des graisses de réserve (20).

Certains auteurs, tels MURRAY, KELLY et DANOWSKY (6) ont tenté de démontrer qu'il existait une synergie d'action entre ces deux hormones. Le fait n'est pas admis par tous (10). Par contre, des études enzymatiques faites au cours des dysfonctionnements thyroïdiens semblent montrer qu'il existe un point d'impact commun des hormones thyroïdiennes et des catécholamines au niveau des récepteurs myocardiques (7).

Quoi qu'il en soit, l'hypothyroïdie diminue toujours la sensibilité à l'adrénaline injectée, comme le prouvent les études faites par LEAK et LEW (18) sur des sujets sains et des sujets myxoédémateux.

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

C. LAROCHE

G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AHLQUIST R. P.

A study of the adrenopic receptors.
Amer. J. Physiol. 1948 253 586.

2 - BAILLET J.

Conceptions modernes du système neurovégétatif à propos des
inhibiteurs des bêta-récepteurs.
Concours méd. 1967 - 42 - 6699.

3 - BASTENIE P. A., VAN HAELEST L., NEVE P.

Coronary artery disease in hypothyroidism.
Lancet 1967, 1 - 1221.

4 - BLUMGART H. L., FREEDBERG A. S., KURDLAND G. J.

Hypothyroidism produced by radioactive iodine (I_{131}) in the
treatment of euthyroid patient with angine pectoris and congestive
heart failure.
Circul. 1950, 1, 1105.

5 - BRAUNWALD M. D.

Symposium on beta adrenergic receptor blockade.
Amer. J. Cardiol. 1966, 18, 363.

6 - DANOWSKY T. S., HEINEMAN A. C., BOMESSI J. V. et MOSES E.

Metabolism
1964. 13. 747. 75.2.

7 - DREYFUS G., DELZANT G., SEBAOUN J., SHAISON G.,
BENENISTE J.

Utilisation des bêta-bloquants dans les thyrotoxicoses et au
cours du traitement des insuffisances thyroïdiennes.
Ann. End. 1967 28 686.

- 8 - EPSTEIN J. E., BRAUNWALD E.
Beta adrenergic receptor blocking drugs.
New-England, J. Med. 1966, 275, 1175.
- 9 - FROMENT R., JEUNE M., GONIN A.
Troubles cardiaques d'origine endocrinienne.
Traité de Médecine T. X, p. 527, 535. Paris 1948 Masson éditeur.
- 10 - FROMENT R., GONIN A., GALLAVARDIN D., COURSON et BRETTE J.
Les complications péricardiques et coronariennes du myxoédème (à propos de 5 observations récentes).
J. Méd. de Lyon 1948, 29, 225.
- 11 - HAMER J. et SOWTON F.
Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischemic heart disease.
Brit. heart J. 1965, 27, 892.
- 12 - HAMOLSKY M. W., KURLAND G. S. and FREEDBERG A. S.
The heart in hypothyroidism.
J. chron. Dis. 1961, 14, 558.
- 13 - HARRISON T. S.
Adrenal medullary and thyroid relation ships
Physiol. Review. 1964, 44, 161.
- 14 - HOWITT G., ROWLANOS D. J., LEUNG D. Y. T., LOGAN W. F.
Myocardial contractility and the effects of beta-adrenergic blockade in hypothyroidism and hyperthyroidism.
Clin. Sci. 1968, 34, 485.
- 15 - JOLY J., BRICAIRE H.
Les anticatecholamines dans la thérapeutique de l'insuffisance thyroïdienne avec coronarite.
Rev. Franç. d'endocr. clin. 1968, 9, 3 (mai-juin).
- 16 - JOLY J., BRICAIRE H.
Manifestation cardiovasculaire de l'hypothyroïdie.
Rev. Prat. 1968, 18, 2147.
- 17 - JOLY J., BRICAIRE H.
Myxoedème et coronarite.
Entretiens de Bichat. T. Méd. 1967.

III

18 - LEAK D. et LEW M.

Effect of treatment of hypothyroidism on circulatory response to adrenaline.

Brit. heart J. 1963, 25, 30.

19 - MAYER S., MORAN N.C. and FAIN J.

Effects of adrenergic blocking agents on some metabolic actions of catecholamines.

J. Pharmac. Expert therap. 1961, 134, 18, 27.

20 - PERRAULT M. et ROBILLARD M.

Coeur et catecholamines.

Entretiens de Bichat - Med. 1966 p. 177.

21 - RAAB W.

The non vascular metabolic myocardial vulnerability factor in "coronary heart disease".

Am. Heart. J. 1963, 66, 685.

22 - RABKIN R., STABES D.R., LEVIN N.W. et SUZMAN M.M.

The prophylactic value of Propranolol in angine pectoris.

Amer. J. Cardiol. 1966, 18, 370.

23 - VAN HAELEST L., NEVE P., CHAILLY P., BASTENIE P.A.

Coronary-artery disease in hypothyroidism.

Lancet - 1967, 2.

24 - VAUGHAM, WILLIAMS E.M.

Mode of actions of beta receptor antagonists on cardiac muscle.

Amer. J. Cardiol. 1966, 18, 399.

25 - WALDESTEIN S.S.

Thyroid-catecholamines interrelations.

Ann. Rev. Med. 1966, 17, 123.

26 - WOLFSON S., HEINLE R.A., HERMAN M.V., GORLIN R., KEMPS H.G., SULLIVAN J.M.

Propranolol and angina pectoris.

Americ. J. Cardiol. 1966, 18, 345.

27 - ZONDEK K.

Das Myxödem Herz. Münch.

Med. Wschr. 1918, 65, 1180.

